

[First Hit](#)[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)[Generate Collection](#)[Print](#)

L10: Entry 18 of 32

File: DWPI

Jul 28, 1995

DERWENT-ACC-NO: 1995-270803

DERWENT-WEEK: 199536

COPYRIGHT 2007 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Antiviral use of zinc and lithium ascorbate(s) - for treatment of herpes and AIDS

INVENTOR: BOURBON, P; LAGNY, P

PATENT-ASSIGNEE: AROMAFARM LTD (AROMN)

PRIORITY-DATA: 1994FR-0000696 (January 24, 1994)

[Search Selected](#)[Search ALL](#)[Clear](#)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE	PAGES	MAIN-IPC
<input type="checkbox"/> FR 2715301 A1	July 28, 1995		018	A61K031/375

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DATE	APPL-NO	DESCRIPTOR
FR 2715301A1	January 24, 1994	1994FR-0000696	

INT-CL (IPC): A61K 31/375

ABSTRACTED-PUB-NO: FR 2715301A

BASIC-ABSTRACT:

Pharmaceutical compsns. contg. 1 salt of ascorbic acid (I) and a viricidal metal (II) together with suitable excipients for human or animal use, are new. Also claimed is the use of such compsns. to treat viral infections.

USE - The compsns. are esp. suitable for the systemic treatment of herpes virus and RNA viruses, esp. the AIDS virus. The salts may be given orally or parenterally, subcutaneously, intramuscularly, rectally etc., in order to give a concn. in the blood of zinc ascorbate of 0.125g/l, or of lithium ascorbate of approx. equal 3g/l. Tablets of zinc ascorbate for oral admin. contain 500 mg of the salt, 8 tablets being taken per day.

ABSTRACTED-PUB-NO: FR 2715301A

EQUIVALENT-ABSTRACTS:

CHOSEN-DRAWING: Dwg. 0/0

DERWENT-CLASS: B03

CPI-CODES: B03-F; B05-A01B; B05-A03A; B14-A02A3; B14-A02B1;

[Previous Doc](#)

[Next Doc](#)

[Go to Doc#](#)

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 715 301

(21) N° d'enregistrement national :

94 00696

(51) Int Cl^s : A 61 K 31/375

(12)

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

(22) Date de dépôt : 24.01.94.

(71) Demandeur(s) : AROMAFARM LTD — GB.

(30) Priorité :

(72) Inventeur(s) : Lagny Pierre et Bourbon Pierre.

(43) Date de la mise à disposition du public de la
demande : 28.07.95 Bulletin 95/30.

(73) Titulaire(s) :

(56) Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : Se reporter à la fin du
présent fascicule.

(74) Mandataire : Bouju Derambure Bugnon SA.

(54) Application d'au moins un sel métallique de l'acide ascorbique comme antiviral administrable par voie générale et composition pharmaceutique.

(57) L'invention concerne l'application d'un sel métallique
d'acide ascorbique, le métal étant choisi parmi les métaux
virucides et compatibles avec l'acide ascorbique pour ob-
tenir une composition pharmaceutique destinée à être ad-
ministrée par voie générale à l'être humain ou animal pour
lutter contre les affections d'origine virale.

FR 2 715 301 - A1



APPLICATION D'AU MOINS UN SEL METALLIQUE
DE L'ACIDE ASCORBIQUE COMME ANTIVIRAL
ADMINISTRABLE PAR VOIE GENERALE
ET COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

5

L'invention concerne le domaine de la lutte préventive ou curative contre les affections d'origine virale de l'être humain ou animal.

On connaît déjà les propriétés virulicides de certains sels métalliques tels que des sels de zinc ou de lithium.

Ainsi la publication "Effect of Zinc Ions on the Synthesis of Herpes Simplex Virus DNA in infected BSC-1 cells", virology 66, p. 330-335, 1975, Academic Press, 15 Joseph SHLOMAI, YAEL ASHER, YITZHAK J. GORDON, UDY OLSHEVSKY and YECHIEL BECKER, décrit l'action antivirale du sulfate de zinc vis-à-vis des cellules infectées du virus Herpes Simplex ADN.

Egalement, la publication "Zinc Salts that may be effective against the AIDS Virus HIV", Medical Hypotheses 1988, 26, 251-253, Longman Group, W. SERGIO, enseigne que le zinc, viricide à large spectre, pourrait être envisagé pour combattre le SIDA.

Néanmoins, il est apparu que la toxicité élevée des sels de zinc aux doses où ils sont actifs contre les virus ne permet pas d'envisager leur administration par voie générale à l'être humain ou animal. De sorte que l'utilisation des sels de zinc par voie générale contre le SIDA ou autres viroses n'a pas pu être mise en oeuvre depuis cette publication.

US-A-4.946.688 décrit par ailleurs le traitement d'inflammations ou de tumeurs de la prostate par injection directe, dans la prostate, de zinc ionique sous forme de sulfate de zinc ou d'acétate de zinc pour augmenter le facteur antibactérien de la prostate dû au zinc. La

prostate est en effet l'organe humain ayant naturellement la plus forte concentration de zinc. Et bien que l'administration orale soit théoriquement évoquée dans ce document, les sels utilisés ont une toxicité trop importante pour envisager en pratique de tels traitements.

Egalement, le pouvoir antivirus et immunostimulant du lithium a déjà été mis en évidence. En particulier, l'efficacité du chlorure de lithium vis-à-vis du virus Herpes Simplex a été démontrée *in vitro*.

Par contre, l'administration du carbonate de lithium par voie orale, prescrite en général pour le traitement des maniaco-dépressifs, ne fournit pas une activité virulicide suffisante pour envisager le traitement systématique de viroses, même si certains cas de rémission d'affections herpétiques ont pu être signalés.

L'invention vise donc à permettre la réalisation d'une composition pharmaceutique destinée à lutter contre les affections d'origine virale de l'homme et de l'animal, et pouvant être utilisée par voie générale, c'est-à-dire notamment par voie orale ou intrapéritonéale.

L'invention vise plus particulièrement à permettre la réalisation d'une telle composition pharmaceutique destinée au traitement de fond, par une administration régulière et de longue durée, des viroses humaines ou animales, notamment de type herpétique ou à virus à ARN, par exemple dues à un virus du sida.

L'invention vise également à permettre la réalisation d'une composition pharmaceutique dont le spectre antiviral est large et qui ne procure par ailleurs pas d'effet secondaire.

Plus particulièrement, l'invention vise à proposer une composition incorporant au moins un sel métallique virulicide tel qu'un sel de zinc ou de lithium, mais qui soit administrable par voie générale sur de longues durées

(par opposition à un traitement de choc de courte durée et à forte dose) à des doses où la concentration sanguine résultante est effectivement virulicide, mais sans effets secondaires.

5 Pour ce faire l'invention concerne l'application d'au moins un sel métallique d'acide ascorbique, le métal étant choisi parmi les métaux virulicides et compatibles avec l'acide ascorbique, pour obtenir une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie 10 générale à l'être humain ou animal pour lutter contre les affections d'origine virale.

Le sel métallique d'acide ascorbique selon l'invention est un ascorbate, c'est-à-dire un dérivé d'un acide ascorbique choisi dans le groupe formé de l'acide l-ascorbique, de l'acide déhydro-ascorbique, de l'acide l-gluco-ascorbique, de l'acide d-arabo-ascorbique, de l'acide l-rhamno-ascorbique, et de l'acide 6-désoxy-l-ascorbique, ou analogues.

Selon l'invention, le métal est le zinc et/ou le lithium, connus pour leurs propriétés virulicides, et compatibles avec l'acide ascorbique. On a en effet pu mettre en évidence, de façon surprenante, que les métaux sous forme d'ascorbate ont une toxicité extrêmement faible à des doses où ils ont néanmoins un pouvoir virulicide suffisant, notamment au sens de la norme AFNOR. Ainsi, l'ascorbate est un vecteur de métaux dans l'administration générale. Et plus particulièrement, l'ascorbate de zinc réalise un compromis qui permet d'envisager des traitements de fond par des sels de zinc, par voie générale et à des 30 doses où ces sels sont certainement virulicides.

Selon l'invention, dans le cas du zinc, on utilise des proportions d'ascorbate de zinc dans la forme galénique de la composition pour que la concentration sanguine résultant après l'administration générale soit supérieure

à 0,125 g/l, la limite supérieure étant fixée par la toxicité de l'ascorbat de zinc. En effet, pour cette valeur, on constate que le pouvoir virulicide de l'ascorbat de zinc est total sans aucun effet secondaire 5 ou toxique.

Selon l'invention, dans le cas du lithium, on utilise des proportions d'ascorbat de lithium dans la forme galénique de la composition pour que la concentration sanguine résultant soit supérieure à 2 g/l, notamment de 10 l'ordre de 3 g/l.

Par ailleurs, et selon l'invention, on utilise entre 0,1 et 5 g -notamment de l'ordre de 0,5 g- de sel métallique pour obtenir chaque dose unitaire à administrer.

Et l'invention concerne également une composition 15 pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un tel sel métallique d'acide ascorbique et un excipient approprié pour permettre son administration par voie générale à l'être humain ou animal. La composition pharmaceutique peut donc être constituée sous toute forme 20 galénique administrable par voie buccale, parentérale, sous-cutanée, hypodermique, intramusculaire, intravasculaire et notamment intraveineuse, intrarectale... Selon chaque forme d'administration choisie, et compte-tenu 25 notamment de la virose à traiter, l'excipient est choisi de façon appropriée.

Ainsi, et de façon surprenante, une dose de 0,5 g d'ascorbat de zinc et/ou d'ascorbat de lithium administrée par voie générale est parfaitement inoffensive, très bien tolérée par le corps humain, et fournit une 30 concentration sanguine suffisante pour procurer un effet virulicide extrêmement important du fait de la présence du zinc. L'invention permet donc le traitement préventif ou curatif par voie générale des viroses les plus sévères, notamment de type herpétique ou à virus à ARN telles que le

SIDA. L'invention peut aussi être appliquée à toute autre virose animale ou humaine, et notamment celles sur lesquelles l'activité virulicide des sels de zinc a déjà été démontrée.

5 Ainsi, l'invention concerne une composition pharmaceutique plus particulièrement destinée à être administrée par voie générale aux malades atteints du sida qui comprend au moins un ascorbate métallique, et plus particulièrement de l'ascorbate de zinc à titre d'agent antiviral.
10

Il est apparu en effet que l'ascorbate de zinc réalise un compromis particulièrement efficace, par la composition et les proportions relatives qu'il procure. Il a ainsi une toxicité suffisamment faible pour pouvoir 15 envisager son administration par voie générale, notamment orale, intraveineuse ou intrapéritonéale, et procure néanmoins à ces doses une activité virulicide importante. L'ascorbate de zinc est donc un véhicule du zinc dans l'administration générale, qui supprime tout effet toxique, 20 mais maintient son pouvoir virulicide en le délivrant à des proportions qui se révèlent particulièrement efficaces.

EXEMPLE N° 1 :

On a préparé de l'ascorbate de zinc par salification 25 entre l'acide ascorbique et l'oxyde de zinc dans des proportions de 2 moles d'acide pour 1 mole d'oxyde. On dissout 35 parties d'acide ascorbique (2 M) dans 150 parties d'eau. On ajoute à froid (entre 0° C et 30° C) et à l'abri de la lumière 8 parties d'oxyde de zinc (1 M) 30 au fur et à mesure de sa solubilité en agitant en permanence. La liqueur obtenue est jaune orangé et a un pH de 4,6. La liqueur est ensuite évaporée sous vide entre 40° C et 60° C pour obtenir une poudre jaune clair ayant un poids moléculaire de 415,61.

EXEMPLE N° 2 :

On a préparé de l'ascorbate de lithium par action de l'acide ascorbique sur le carbonate de lithium en milieu aqueux à l'abri de la lumière. 5 parties d'acide ascorbique sont dissoutes dans 50 parties d'eau distillée froide. Sous agitation on ajoute peu à peu 2,1 parties de carbonate de lithium. Après la fin de la réaction on laisse au contact 12 heures. On évapore sous vide entre 40° C et 60° C. On obtient un résidu jaune orangé d'ascorbate de lithium.

EXEMPLE N° 3 :

La toxicité aiguë (DL 50) de l'ascorbate de zinc par voie orale a été testée sur des rats albinos d'un poids moyen de 200 g. 15 On a réalisé une administration unique par voie orale d'ascorbate de zinc et observé la mortalité des animaux durant les 7 jours suivants. L'ascorbate de zinc a été utilisé dans des solutions de 1 g/l à 10 g/l dans du 20 soluté physiologique stérile et apyrogène avec des gammes de concentration administrées de 1, 2, 3, 4 et 6 g /kg d'animal.

La dose létale 50 (DL 50) a été déterminée selon la méthode BEHRENS et KARBER selon la formule ci-après :

25 DL 50 = D_{mM} - $\Sigma a \times b / n$, où D_{mM} est la dose minimale mortelle, a la différence moyenne entre deux doses successives, b la moyenne du nombre de morts à deux doses successives, n le nombre d'animaux en expérience par lot. On a utilisé 5 rats mâles et 5 femelles. Le premier cas de 30 mortalité est intervenu pour une dose de 3 g/kg chez un rat femelle. A 4g/kg un mâle et 4 femelles sont morts, et à 6 g/kg l'intégralité des rats sont morts.

En conséquence, la DL 50 de l'ascorbate de zinc par voie orale est de 4,7 g/kg chez le rat mâle et de 3,6 g/kg

chez le rat femelle.

EXEMPLE N° 4 :

Le même essai que précédemment a été réalisé sur des souris albinos adultes d'un poids moyen de 20 g. Les concentrations d'ascorbate de zinc administré par voie orale ont été de 1.000, 1.250, 1.500 et 2.000 mg/kg.

A 1.000 mg/kg, tous les animaux sont restés vivants. A 1.250 mg/kg, 2 mâles et 1 femelle sont morts. A 1.500 mg/kg, 2 mâles et 3 femelles sont morts et à 2.000 mg/kg, 5 mâles et 2 femelles sont morts. En conséquence, la DL 50 de l'ascorbate de zinc par voie orale chez la souris est de 1.500 mg/kg pour le mâle et 1.475 mg/kg chez la femelle.

15 EXEMPLE N° 5 :

Le même essai que précédemment a été réalisé pour déterminer la toxicité de l'ascorbate de lithium avec des concentrations de 1 à 6 g/kg. A 4 g/kg, 4 mâles sont morts et à 6 g/kg, 5 mâles et 3 femelles sont morts. La DL 50 de l'ascorbate de lithium est donc de 3,9 g/kg chez la souris mâle et supérieure à 5 g/kg chez la souris femelle.

EXEMPLE N° 6 :

La toxicité aiguë de l'ascorbate de zinc par voie intrapéritonéale a été déterminée sur 10 rats (5 mâles et 5 femelles) d'un poids moyen de 200 g ayant subis une injection unique intrapéritonéale d'ascorbate de zinc dilué à 50, 100, 200, 300 et 350 mg/kg dans du soluté physiologique stérile et apyrogène.

30 A 100 mg/kg, une femelle est morte. A 200 mg/kg, on avait constaté une mort de rat mâle et deux morts de rat femelle. A 300 mg/kg, 4 mâles et 4 femelles étaient morts. A 350 mg/kg, l'intégralité des rats était mort. En conséquence, la DL 50 de l'ascorbate de zinc par voie

intrapéritonéale chez le rat a été de 245 mg/kg pour le mâle et 210 mg/kg pour la femelle.

EXEMPLE N° 7 :

5 Le même essai que précédemment a été réalisé sur des souris d'un poids moyen de 20 g (5 mâles et 5 femelles) avec des concentrations d'ascorbate de zinc injecté variant entre 50, 100 et 200 mg/kg. A 50 mg/kg, aucun décès n'était constaté. A 100 mg/kg un mâle et 5 femelles sont morts et à 10 200 mg/kg 5 mâles et 4 femelles sont morts. En conséquence, la DL 50 de l'ascorbate de zinc par voie intrapéritonéale chez la souris était de 135 mg/kg pour le mâle et 90 mg/kg pour la femelle.

15 EXEMPLE N° 8 :

Le même essai que précédemment a été réalisé avec l'ascorbate de lithium à des concentrations de 1 à 3 g/kg. Un seul cas de mortalité a été constaté pour un mâle à 2,5 g/kg. La DL 50 de l'ascorbate de lithium n'a donc pas pu être atteinte et est supérieure à 3 g/kg chez la souris par voie intrapéritonéale.

En conséquence, il apparaît clairement que l'ascorbate de zinc est suffisamment peu毒ique pour pouvoir envisager son administration par voie générale à 25 des doses relativement importantes. En particulier, les résultats mentionnés ci-dessus doivent être rapprochés des toxicités aiguës connues des autres sels de zinc couramment utilisés dans l'art antérieur : la dose mortelle minimale de l'acétate de zinc chez le lapin par voie orale est 30 de 0,976 à 1,96 g/kg ; la DL 50 du chlorure de zinc chez le rat par intraveineuse est de 60 à 90 mg/kg ; la DL 50 du sulfate de zinc chez le rat par voie orale est de 2,2 g/kg et par voie intraveineuse de l'ordre de ou inférieure à 50 mg/kg (cf Handbook of Toxicology, Vol. 1, Acute

Toxicities, Ed. SPECTOR).

Quant à l'ascorbate de lithium, ce sel peut être considéré comme quasiment inoffensif.

5 EXEMPLE N° 9 :

Une étude comparative de l'action inhibitrice de sels de zinc et de lithium sur les virus herpès simplex a été menée. Les sels métalliques utilisés ont été le sulfate de zinc et le chlorure de lithium. On a utilisé ces sels selon 10 des gammes de dilution. Les virus utilisés ont été des souches d'herpès simplex virus de type I et II et les cellules de culture étaient des cellules du type MCR-5 (fournies par BIOMEYRIEUX, CRAPONE FRANCE) dans un milieu de culture additionné de 10 % de sérum de veau foetal. Les 15 titres viraux sont exprimés en unité formant plage (UFP/ml) d'après la table de conversion de WISHAK et DETRE.

On a tout d'abord déterminé le seuil de cytotoxicité des sels sur les cultures cellulaires. Pour cela, chaque sel est mis en contact avec la culture cellulaire pendant 20 une heure à 37 ° puis on procède à un lavage. Les cultures sont ensuite remises en solution dans un milieu neuf et incubées pendant 18 heures. La détermination de la dilution de sels métalliques n'altérant pas les cellules (DLO) a été faite par la lecture de l'effet cytopathique.

25 Chaque sel métallique a ensuite été utilisé à des concentrations correspondant à cette dilution DLO et laissé en contact 1 heure avec les cellules en culture. On a ensuite réalisé des dilutions croissantes de raison 10 des suspensions virales. Après un contact d'une heure à 37° C, 30 la suspension virale a été éliminée et remplacée par un milieu de culture sans sérum. On a réalisé une incubation pendant 18 heures à 37° C. On a ensuite déterminé la capacité des cellules à développer l'infection virale par lecture de l'effet cytopathique par rapport à des cultures

de cellules affectées témoins.

Ensuite, l'effet des sels sur la formation des virions a été déterminé en infectant les cellules avec 1,1 ml de souche de virus (environ 10^7 UFP/ml). La 5 période d'infection a été de 3 heures à 37° C avec édication sous atmosphère enrichie. Après lavage des cultures cellulaires et élimination des excès de virus et de milieu, on a ajouté aux cellules 0,5 ml de chaque dilution des sels mélangés à 4,5 ml de milieu additionnés 10 de 10 % de sérum de veau foetal. Les cellules ont été incubées à 37° C pendant 18 heures, et récoltées sur tampon TBS. Les cellules ont ensuite été recueillies, lavées, comptées, soumises aux ultra-sons, et titrées par la méthode des plages de lyse (observation de la réduction de 15 l'effet cytopathogène) en déterminant les UFP (unités formant plage).

Le tableau ci-dessous donne les résultats sous forme des titres viraux obtenus pour chaque sel métallique selon les dilutions utilisées.

SOUCHE		SEL METALLIQUE : NOMBRE D'UFP/ml			
		ZnSO ₄ (concentration en mM/l)			
5		0,05	0,1	0,2	0
	HVS-1	10 ^{7,04}	10 ^{6,02}	10 ^{3,94}	10 ^{7,41}
		10 ^{6,99}	10 ^{6,0}	10 ^{4,11}	10 ^{7,11}
		LiCl (concentration en mM/l)			
10		5	10	20	0
	HVS-1	10 ^{6,41}	10 ^{3,58}	10 ^{2,84}	10 ^{7,44}
		10 ^{6,04}	10 ^{4,28}	10 ^{3,36}	10 ^{7,01}
		LiCl (concentration en mM/l)			
15		0,05	0,1	0,2	0
	HVS-1	10 ^{7,58}	10 ^{7,41}	10 ^{7,46}	10 ^{7,62}
		10 ^{7,04}	10 ^{7,10}	10 ^{6,94}	10 ^{7,14}

EXEMPLE N° 10 :

L'activité de l'ascorbate de zinc $(C_6H_7O_6)_2Zn$ et de l'ascorbate de lithium $C_6H_7O_6Li$ sur des souches Herpes Simplex 1 et 2 a été testée.

Les cellules MCR-5 ont été cultivées en milieu de culture additionné de 10 % de sérum de veau foetal et infectées par un inoculum de 0,005 ml de la souche virale dont le titre était de 10⁶ UFP/ml. Après une période d'infection de 3 heures à 37° C avec agitation sous atmosphère enrichie de 5 % de CO₂, on a éliminé l'excès de virus et de milieu par lavage, puis on a ajouté 0,5 ml de sel métallique à tester selon la dilution préparée au préalable, mélangés à 4,5 ml de milieu de culture

additionné de 10 % de sérum de veau foetal. Après une incubation de 18 heures à 37° C sous atmosphère enrichie de 5 % de CO₂, on a récolté les cellules sur tampon TBS et on les a titrées par la méthode de FISHER et YATES.

5 Le tableau suivant exprime les résultats obtenus en UFC/ml (unités formant colonie par millilitre).

		SEL					
		Ascorbate de zinc (mM/l)					
10	SOUCHE	Témoin	0,05	0,1	0,2	0,3	0,4
	HVS-1	2.2 10 ⁷	1.74 10 ⁷	1.92 10 ⁵	<6.1 10 ³	<3.4 10 ³	<3.4 10 ³
	HVS-2	3.65 10 ⁶	3.59 10 ⁶	2.98 10 ⁵	<3.4 10 ³	<3.4 10 ³	<3.4 10 ³
		Ascorbate de lithium (mM/l)					
15	SOUCHE	Témoin	1,0	5,0	10,0	15,0	
	HVS-1	2.2 10 ⁷	3.16 10 ⁶	2.45 10 ⁶	4.83 10 ⁵	1.38 10 ⁵	
	HVS-2	3.65 10 ⁶	3.86 10 ⁶	1.55 10 ⁶	1.91 10 ⁵	3.35 10 ⁴	

On a donc constaté que le titre viral a été fortement diminué par rapport au témoin de départ et ce pour une concentration de 0,3 millimole par litre par l'ascorbate de zinc. Or, une telle diminution d'un facteur logarithmique supérieur à 3 et même à 4 pour HVS-1, constitue le critère normalisé déterminant d'une activité virulicide. Ainsi, l'ascorbate de zinc a été démontré comme étant virulicide à 124 ppm sur l'herpès simplex type I ou II (0,3 millimole par litre, soit 124 mg/l). Or, une telle concentration peut aisément être atteinte dans le sang par administration générale sans aucun risque de toxicité compte tenu des exemples 3 à 7.

En conséquence, on a pu déterminer que l'ascorbate de zinc peut être utilisé par voie générale pour l'être humain ou animal sans danger à des concentrations pour lesquelles il a une concentration virulicide.

5 En particulier, on a pu réaliser des comprimés administrables par voie orale comprenant 500 mg d'ascorbate de zinc, soit 78,2 mg de zinc, à raison de 8 comprimés par jour.

REVENDICATIONS

1. Application d'au moins un sel métallique d'acide ascorbique, le métal étant choisi parmi les métaux virulicides et compatibles avec l'acide ascorbique pour 5 obtenir une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie générale à l'être humain ou animal pour lutter contre les affections d'origine virale.
2. Application selon la revendication 1, caractérisée en ce que le sel métallique est dérivé d'un acide ascorbique choisi dans le groupe formé de l'acide l-ascorbique, de l'acide déhydro-ascorbique, de l'acide l-gluco-ascorbique, de l'acide d-arabo-ascorbique, de l'acide l-rhamno-ascorbique, et de l'acide 6-désoxy-l-ascorbique.
3. Application selon l'une des revendications 1 et 2, 15 caractérisée en ce que le métal est le zinc.
4. Application selon la revendication 3, caractérisée en ce qu'on utilise des proportions d'ascorbate de zinc dans la forme galénique de la composition pour que la concentration sanguine résultant soit supérieure 20 à 0,125 g/l:
5. Application selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que le métal est le lithium.
6. Application selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'on utilise des proportions d'ascorbate de lithium 25 dans la forme galénique de la composition pour que la concentration sanguine résultant soit supérieure à 2 g/l, notamment de l'ordre de 3 g/l.
7. Application selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'on utilise entre 0,1 et 5 g 30 -notamment de l'ordre de 0,5 g- de sel métallique pour obtenir chaque dose unitaire à administrer.
- 8 . Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle comprend au moins un sel métallique d'acide ascorbique, le métal étant choisi parmi les métaux

virulicides et compatibles avec l'acide ascorbique, et un excipient approprié pour permettre son administration par voie générale à l'être humain ou animal.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée
5 en ce que le sel métallique est dérivé d'un acide ascorbique choisi dans le groupe formé de l'acide l-ascorbique, de l'acide déhydro-ascorbique, de l'acide l-gluco-ascorbique, de l'acide d-arabo-ascorbique, de l'acide l-rhamno-ascorbique, et de l'acide 6-désoxy-l-ascorbique.

10 10. Composition selon l'une des revendications 8 et 9, caractérisée en ce que le métal est le zinc.

11. Composition selon l'une des revendications 8 et 9, caractérisée en ce que le métal est le lithium.

12. Composition selon l'une des revendications 8 à
15 11, caractérisée en ce qu'elle comprend entre 0,1 et 5 g de sel métallique par dose administrée.

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2715301

N° d'enregistrement
nationalFA 495827
FR 9400696

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (inc. CLS)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO-A-86 00004 (GODFREY SCIENCE & DESIGN, INC.) 3 Janvier 1986	1-4, 7-10, 12	
Y	* le document en entier *	1-10, 12	
Y	---		
Y	WO-A-92 03052 (JARIWALLA R.J. ET AL.) 5 Mars 1992	1-7	
	* le document en entier *	---	
D, Y	MEDICAL HYPOTHESES, vol.26, 1988 pages 251 - 253 W. SERGIO 'Zinc salts that may be effective against the AIDS Virus HIV'	1-4, 7	
	* le document en entier *	---	
Y	DE-A-41 27 469 (ECKERT P., PROF. DR. MED.) 5,6 25 Février 1993		
	* le document en entier *	---	
D, Y	VIROLOGY, vol.66, 1975 pages 330 - 335 J. SHLOMAI ET AL. 'Effect of zinc ions on the synthesis of Herpes Simplex Virus DNA in infected BSC-1 cells'	1-4, 7	
	* le document en entier *	---	
Y	EP-A-0 287 210 (MEDICAL RESEARCH INTERNATIONAL LIMITED) 19 Octobre 1988	1-7	
	* le document en entier *	---	
Y	US-A-4 049 798 (W.K. BOTTOMLEY) 20 Septembre 1977	1-7	
	* le document en entier *	---	
		-/-	
1	Date d'achèvement de la recherche	Examinateur	
	25 Octobre 1994	Stierman, B	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgarion non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 150 000 003 (POCU)

REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2715301

N° d'enregistrement
nationalFA 495827
FR 9400696

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
T	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 120, no. 26, 27 Juin 1994, Columbus, Ohio, US; abstract no. 337716r, J. OBALEYE 'Synthesis and characterization of copper(II) and zinc(II) complexes of ascorbic acid' page 1035 ; colonne 1 ; * abrégé *	8-10,12	
Y	& INT. J. CHEM., vol.4, no.2, 1993 pages 37 - 51 -----	8-10,12	
DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CLS)			
1	Date d'achèvement de la recherche 25 Octobre 1994	Examinateur Stierman, B	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'un motif une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non écrite P : document intercalaire			
T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons A : membre de la même famille, document correspondant			

EPO FORM 150 001 (POURUS)